

Requested Patent: JP51063170A

Title: 33 ISOOKISAZORIRUNYOSORUINO SEIZOHO ;

Abstracted Patent: JP51063170 ;

Publication Date: 1976-06-01 ;

Inventor(s):

SUMIMOTO SHINZABURO;; SUGITA JITSUO;; ISHIZUKA ICHIRO;; YUKINAGA  
TOSHIJIRO ;

Applicant(s): SHIONOGI SEIYAKU KK ;

Application Number: JP19740136722 19741127 ;

Priority Number(s): JP19740136722 19741127 ;

IPC Classification: A01N9/22; C07D261/06; C07D261/20 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:



貳千円  
(2,000円)

特 許 願

昭和49年11月27日

⑬ 日本国特許庁

# 公開特許公報

特許庁長官 殿

## 1. 発明の名称

ニョウソウイ セインノカタ

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

## 2. 発 明 者

オオノカハヒガシマシヨウコウシチョウ

大阪府大阪市東住吉区湯里町2の126

スミ モト シン サワ

炭 本 信 三 郎

(ほか3名)

## 3. 特許出願人 郵便番号 541

オオノカハヒガシマシヨウコウシチョウ

大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

ウチノオノカハ

(192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

## 4. 代 理 人 郵便番号 553

大阪市福島区箕洲上2丁目47番地

堀野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)

弁理士(4703) 岩 崎 光 隆

## 5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

1通

(2) 委 任 状

1通

(3) 図 書 副 本

1通

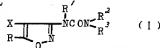
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

## 2. 特許請求の範囲

### 一般式



(式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、

R<sup>1</sup>は水素またはアルキル基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラ

ルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアル

キルチオ基を表わし、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は直接または他のヘ

テロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形

成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロ

ゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を

形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキ

ル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、

ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上

の置換基を有してもよい。)

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造法に

## ⑪特開昭 51-63170

④公開日 昭51.(1976) 6.1

②特願昭 49-136722

②出願日 昭49.(1974) 11.27

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 6516 49

6762 44

6762 44

6422 49

## ⑫日本分類

16 E342

16 E34

30 F372.21

30 F932

## ⑬ Int. Cl<sup>2</sup>

C07D261/06

C07D261/20H

ADIN 9/22

照して、

(1) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とイソシ

アン酸またはそのエステル(Ⅲ)を反応させて3-

イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(R'=水素)を生

成させること;

(2) イソシアン酸3-イソオキサゾリルニステル

(Ⅳ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イソオキ

サゾリル尿素(Ⅰ')(R'=水素)を生成させるこ

と;

(3) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とカルバ

ミド酸の反応性誘導体(Ⅵ)を反応させて3-イ

ソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること;

(4) 3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性

誘導体(Ⅶ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イ

ソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること;

(5) 3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(X=水素)

をハロゲン化して対応するα-ハロゲン3-イソオ

キサゾール(Ⅰ)(X=ハロゲン)を生成させるこ

と; または

(6) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少なくとも1個が水素で

あるヨーイソオキサゾリル尿素(Ⅰ)をアルキル化またはアルキルチオ化して $R'$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち少なくとも1個が所定に導入されたアルキル基またはアルキルチオ基であるヨーイソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること

を特徴とするヨーイソオキサゾリル尿素類の製造法。



(Ⅱ)



(Ⅲ)



(Ⅳ)



(Ⅴ)



(Ⅵ)

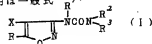


(Ⅶ)

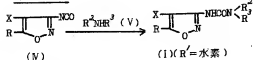
〔式中、Aは反応性残基を表わし、R、 $R'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびXは前記と同意義を有する。〕

本発明の詳細な説明

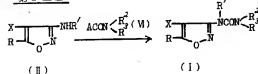
本発明は一般式



### 第2工法

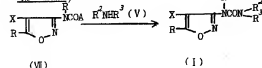


### 第3工法



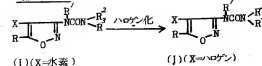
(Ⅱ)

### 第4工法



(Ⅶ)

### 第5工法



(Ⅰ)(X=水素)

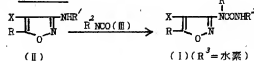
(J)(X=ハロゲン)

〔式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、 $R'$ は水素またはアルキル基、 $R^2$ および $R^3$ は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、 $R^2$ と $R^3$ は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。〕

で示されるヨーイソオキサゾリル尿素類の製造法に関する。

このヨーイソオキサゾリル尿素類(Ⅰ)の製造法は次式によつて示される：

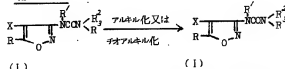
### 第1工法



(Ⅱ)

(Ⅰ)( $R^3$ =水素)

### 第2工法



(Ⅰ)

(Ⅰ)

( $R'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のうち少なくとも1個が水素であるもの)

( $R'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のうち少なくとも1個が所定に導入されたアルキル基又はアルキルチオ基であるもの)

〔式中、Aは反応性残基(例えばハロゲン、エステル残基)を表わし、R、 $R'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびXは前記と同意義を有する。〕

上記定義の用語についてさらに説明を補足すれば、アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、アルケニル基としてはビニル、アリル、プロペニル、ブチニル、ブタジエニル、シクロヘキセニルなど、アルキニル基としてはエチニル、プロペニル、ブチニルなど、アラルキル基としてはベンジル、フェネチルなど、アリール基としてはフ

エニル、ナフチルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペンタメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第1および第2工法はイソシアン酸もしくはイソシアン酸エステルとアミンとの反応であつて、常法によつて室温下または冷却下もしくは加熱下に適当な不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジグリム、ジメチルホルムアミド)中実施すればよい、反応を円滑に行うために塩基性触媒(例えば、ピリジン、トリエチルアミン)を添加してもよい。

第3および第4工法はカルバミド酸の反応性誘導体(例えば、ハロゲン化、エステル)とアミンとの反応であつて、塩基性触媒(例えば、ピリジン、トリエチルアミン)の存在下不活性溶媒を使用しもしくは使用せず加熱下に実施すればよい。溶

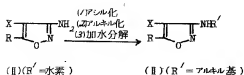
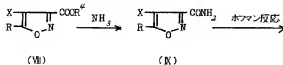
媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどが例示されるが、ピリジンなどの塩基性触媒を溶媒としてかねてもよい。

第5工法はイソオキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれぞれの常法によつて、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち少くとも1が水素である尿素(Ⅰ)を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換せねばよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、シアゾメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

ヒドと還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフェニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によつて、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

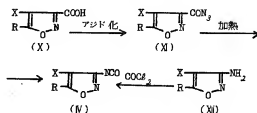
本発明方法で原料物質として使用されるアミン(Ⅱ)は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル(Ⅵ)から導かれる：



( $R^f$ はアルキル基を表わし、RおよびXは前記と同意義を有する。)

他の原料であるイソシアン酸エステル(Ⅳ)は

次式に示されるように対応するカルボン酸(X)またはアミン(Ⅷ)から導かれる：



(式中、RおよびXは前記と同意義を有する。)

かくして得られる3-イソオキサゾール尿素類(Ⅷ)は新規化合物であつて、除草剤または殺菌剤として有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

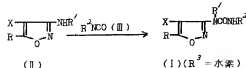
#### 実施例1

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール1,6,8,2,9を無水ベンゼン140mlに溶解し、これにかきまぜながらイソシアン酸メチルエステル6.70gおよびトリエチルアミン0.5mlを加え、混合物を室温下に約8時間かきまぜ、一夜放置し、さらに1時間加熱還流させる。水冷却、反応液を

り析出した結晶を回収し、酢酸エチルより再結晶すると融点187.0〜187.5℃の無色針状品としてノーマチル-3-オ-5-メ-プチル-3-イソオキザリル) 炭素21.619を得る。

#### 実施例 2〜65

下記の原料物質(Ⅱ)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(Ⅰ)(R<sup>3</sup>-水素)を得る：



(以下余白)

実施例	Ⅱ			Ⅲ	目的物質(Ⅰ) mp, bp 又は IR
	R	X	R'	R <sup>2</sup>	
2	H	H	H	Me	1655-1660
3	Me	H	H	Me	2140-2150
4	Et	H	H	Me	1575-1590
5	Pr	H	H	Me	1550-1560
6	i-Pr	H	H	Me	1120-1130
7	c-Pr	H	H	Me	1570-1580
8	Ph	H	H	Me	1955-1960
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H	H	Me	1930-1940
10	Me	H	H	Et	1330-1345
11	i-Pr	H	H	Et	1225-1235
12	t-Bu	H	H	Et	1790-1805
13	Me	H	H	Pr	950-967
14	i-Pr	H	H	Pr	885-895
15	t-Bu	H	H	Pr	1340-1350
16	Me	H	H	i-Pr	1180-1190
17	i-Pr	H	H	i-Pr	1130-1160
18	t-Bu	H	H	i-Pr	1340-1350
19	Me	H	H	Bu	895-905
20	i-Pr	H	H	Bu	710-720
21	t-Bu	H	H	Bu	695-715
22	Me	H	H	Al	1100-1110
23	i-Pr	H	H	Al	815-825

24	t-Bu	H	H	Al	1300-1310
25	Me	H	H	o-He	1640-1650
26	i-Pr	H	H	o-He	1615-1635
27	t-Bu	H	H	o-He	1935-1950
28	H	H	H	Ph	1870-1885
29	Me	H	H	Ph	1880-1890
30	Et	H	H	Ph	1570-1585
31	Pr	H	H	Ph	1600-1610
32	i-Pr	H	H	Ph	1780-1790
33	t-Bu	H	H	Ph	1985-1995
34	c-Pr	H	H	Ph	1585-1600
35	Ph	H	H	Ph	2105-2115(d)
36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H	H	Ph	1870-1880
37	Me	H	H	m-Tol	1625-1700
38	i-Pr	H	H	m-Tol	1645-1660
39	t-Bu	H	H	m-Tol	1885-1900(d)
40	Me	H	H	p-C6-Ph	2055-2070(d)
41	i-Pr	H	H	p-C6-Ph	1740-1750
42	t-Bu	H	H	p-C6-Ph	1885-1900(d)
43	Me	H	H	p-Br-Ph	2015-2030(d)
44	i-Pr	H	H	p-Br-Ph	1760-1770(d)
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	1725(d)
46	H	H	he	Me	630-640
47	Me	H	Me	Me	770-780

48	Et	H	Me	Me	740-750
49	Pr	H	Me	Me	450-460
50	i-Pr	H	Me	Me	725-785
51	c-Pr	H	Me	Me	670-680
52	t-Bu	H	Me	Me	1500-1510
53	Ph	H	Me	Me	1320-1330
54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H	Me	Me	825-835
55	t-Bu	H	Me	Me	1285-1295
56	t-Bu	C6	Me	Me	1550-1560
57	Me	H	Et	Me	370-380
58	t-Bu	H	Me	Bu	1690, 1607 cm <sup>-1</sup> (C=O)
59	i-Bu	H	H	Me	1485-1495
60	i-Bu	H	Me	Me	123-125°C/0.6mmHg
61	i-Bu	H	Me	Al	139-141°C/0.6mmHg
62	t-Bu	H	Me	Al	126-128°C/0.6mmHg
63	t-Bu	H	Et	Me	1065-1075
64	t-Bu	H	Me	Et	1683, 1603 cm <sup>-1</sup> (C=O)
65	t-Bu	Br	H	Me	1605-1610

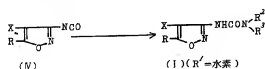
注) 上記表中の符号は下記の意味を有する： H(水素)、Me(メチル基)、Et(エチル基)、Pr(プロピル基)、Bu(ブチル基)、Ph(フェニル基)、Al(アルル基)、He(ヘキシル基)、Tol(トリル基)、o-(ortho)、i-(iso)、t-(tert-aryllary)、m-(meta)、p-(para)、d(分点)、mp(融点)、bp(沸点)、IR(赤外線吸収スペクトル)。

## 実施例 66

イソレタン酸 5-メチル-3-オキサ  
 グリルエステル 1.999g をベンゼン 12.0ml に懸  
 濁させ、これに N-メチルピルアミン 1.15g  
 を加え、3時間還流させる。冷後、反応液から溶  
 媒を留去し、残渣をシリカゲルの薄層クロマトグ  
 ラフィーに付し、1-ブチル-3-メチル-3-  
 (5-メチル-3-オキサグリル) 尿素  
 エクストラを得る。本品はヘキサンより再結晶し、  
 融点 65.5~66.5°C の結晶を得る。収率 87.8  
 %。

## 実施例 67-133

下記の原料物質 (N) を使用し、実施例 66 と  
 同様に反応を行い、対応する目的物質 (I) (R'  
 =水素) を得る：



実施例	II		目的物質 (I) (R' = 水素)		
系	R	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	mp, bp 又は IR
67	t-Bu	H	Me	Me	119.5-120.5
68	Me	H	H	H	201-203④
69	t-Bu	H	H	H	179.5-180.5
70	Me	H	Me	Me	150.5-151.5
71	t-Bu	H	Me	Al	90.0-91.0
72	t-Bu	H	Me	Met	106.0-107.0
73	Me	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array}$		170.0-171.0
74	i-Pr	H	Me	Me	69.0-70.0
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5-91.0
76	i-Pr	H	Me	Bu	165.0, 161.6 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
77	i-Bu	H	Me	Bu	167.9, 162.0 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
78	t-Bu	H	Me	Et	88.5-89.5
79	t-Bu	H	Et	Et	120.0-123.5
80	t-Bu	H	Pr	Pr	75.0-80.5
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200-205④
82	t-Bu	H	Et	Bu	167.9, 161.2 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
83	t-Bu	H	Me	C-Ho	149.5-150.5
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5-123.0
85	t-Bu	H	Me	Bz	107.0-108.0
86	t-Bu	H	Al	Al	167.6, 161.0 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
87	t-Bu	H	Bu	Bu	167.8, 161.1 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	112.0-113.0

89	Me	H	Me	Bu	79.0-80.0
90	Me	H	Me	Al	89.0-90.0
91	Me	H	Me	Met	91.0-92.0
92	Me	H	H	o-F-Ph	170.0-171.0
93	Me	H	H	3,4- Cl <sub>2</sub> -Ph	208.0-209.0
94	Me	H	H	p-NO <sub>2</sub> -Ph	25.3-25.4(d)
95	Me	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		193.0-194.0
96	Me	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -		159.0-160.0
97	Et	H	Me	Me	86.5-87.5
98	Et	H	Me	Bu	165.2, 162.4 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
99	Et	H	Me	Al	94.5-97.5
100	Et	H	Me	Met	67.0-68.0
101	Et	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		121.5-122.0
102	Pr	H	Me	Me	88.0-89.0
103	Pr	H	Me	Bu	165.0, 162.2 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
104	Pr	H	Me	Al	55.0-57.0
105	Pr	H	Me	Met	64.0-65.0
106	Pr	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		108.5-109.0
107	i-Pr	H	Me	Al	53.5-56.5
108	i-Pr	H	Me	Met	54.4-55.5
109	i-Pr	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		130.5-131.5
110	i-Bu	H	Me	Al	25.5-27.0
111	i-Bu	H	Me	Met	82.0-83.0
112	i-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		102.5-105.5

113	t-Bu	H	H	s-Bu	132.5-134.0
114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5-122.0
115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5-183.5
116	t-Bu	H	H	3,4- Cl <sub>2</sub> -Ph	226.5-227.0
117	t-Bu	H	H	Bz	136.5-137.5
118	t-Bu	H	H	α-Me-Bz	118.0-119.0
119	t-Bu	H	Me	Pr	76.0-77.0
120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5-91.5
121	t-Bu	H	Me	s-Bu	113.5-114.5
122	t-Bu	H	Me	i-Bu	113.5-114.5
123	t-Bu	H	Me	t-Bu	149.0-151.0
124	t-Bu	H	Me	He	167.9, 161.5 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
125	t-Bu	H	Me	α-Me-Bz	121.0-122.0
126	c-Pr	H	Me	Me	143.0-146.0
127	c-Pr	H	Me	Met	77.5-78.5
128	Ph	H	Me	Me	183.0-185.0
129	Ph	H	Me	Met	128.0-129.0
130	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		Me	Me	164.5-165.5
131	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -		Me	Met	111.5-112.0
132	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		132.0-137.5
133	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -		114.0-115.0
134	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		179.0-180.0
135	H	H	Me	Met	171.7, 159.5 cm <sup>-1</sup> (C=O) <sub>g</sub>
136	H	H	3,4- Cl <sub>2</sub> -Ph	H	205.0-207.0(d)

137	H	H	Me	Me	1135-1145
138	t-Bu	H	Me	H	1420-1450

注) 表中の略号は下記の意義を有する: Me(メチル基), Et(ベンジル基), s-(セカンダリー), その他は前記と同意義を有する。

## 実施例 139

1,1-ジメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 1.999g を乾燥したジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、室温下にかきまぜつつ 5.0% 水酸化ナトリウム 2.75g を加え、60℃ で 15 分間加熱する。10℃ に冷却し、ヨウ化メチル 8.68g を乾燥したジメチルホルムアミド 30ml に溶かした溶液を加え、1 時間で滴下し、80℃ で 5 分間加熱し、溶液を留去する。残液に水 150ml を加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水硫酸で乾燥し、溶液を留去し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点 90~94.0℃ の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 1.944g を得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135(浴温)/0.25mmHg
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145(浴温)/0.65mmHg

注) 略号は前記と同意義を有する。

## 実施例 152

1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例 139 と同様に反応を行い、融点 77.0~78.0℃ の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.1g 相当および融点 146.0~147.0℃ の結晶として 1-メチル-1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素 4.85g 相当をそれぞれ収率として得る。

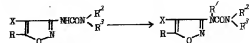
## 実施例 153

1-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例 139 と同様に反応を行い、融点 90.0~94.0℃ の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 5.61g 相当、融点 150.0~151.0℃ の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素

収率 3.8%。

## 実施例 140-151

下記の原料物質 (I) (R'=水素) を使用し、実施例 139 と同様に反応を行い、対応する目的物質 (I) (R'=アルキル基) を得る。



(I) (R'=水素)

(I) (R'=アルキル基)

実施例 番号	(I) (R'=水素)					目的物質 (I) (R'=アルキル基)
	R	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	mp, bp または IR
140	Me	H	Me	Me	Me	105-108(浴温)/0.45mmHg
141	Et	H	Me	Me	Me	1130-1140(浴温)/0.85mmHg
142	Pr	H	Me	Me	Me	1150-1160(浴温)/0.65mmHg
143	i-Pr	H	Me	Me	Me	106.0-107.0(浴温)/0.35mmHg
144	i-Bu	H	Me	Me	Me	1230-1240(浴温)/0.55mmHg
145	n-Pr	H	Me	Me	Me	130.0-131.0(浴温)/0.55mmHg
146	Ph	H	Me	Me	Me	168.1, 1623cm <sup>-1</sup> (C=O)
147	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H	Me	Me	Me	138-139(浴温)/0.55mmHg
148	H	H	Me	Me	Me	91-92(浴温)/0.35mmHg
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135(浴温)/0.25mmHg

2.24g 相当および融点 134.0~135.0℃ の結晶として、1-メチル-1-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 4.69g 相当をそれぞれ収率として得る。

## 実施例 154

1-メチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例 139 と同様に反応を行い、融点 150~151.0℃ の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 1.63g 相当および融点 90.0~94.0℃ の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-7-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 3.93g 相当をそれぞれ収率として得る。

## 実施例 155

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素 0.310g を無水エタノール 1ml およびナトリウム 0.045g からなるナトリウムエトキシドに加え、室温下 5 分間かきまぜたのち、エタノールを減圧留去する。残渣に無水ベン

ゼン3mlを加え、硫酸ジメチルの2.7gを滴下し、室温下2時間かきまぜたのち、さらに1時間40分間還流する。冷後、不溶物を濾去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を留去する。残液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.97gを得る。収率58.3%。

#### 実施例156

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール4.906gにピリジン3gと塩化ジメチルカルバモイル1.18gを加え、60℃にて5.5時間かきまぜる。ピリジンを減圧留去し、残液に水1.5mlと5%塩酸を加えて固しとし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを留去し、残液に1.5%メタノール性水酸化ナトリウム液2.5mlを加え、室温に2日間放置し、溶媒を留去する。残液に水100mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホル

3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。

IR:1698, 1606 $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{CCl}_4$ )。

#### 実施例157

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例156と同様に反応を行い、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。IR:1493, 1618 $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{CCl}_4$ )。

#### 実施例160

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.18gと無水酢酸ナトリウム0.93gを氷酢酸10mlに溶解した溶液に臭素1.65gを加える。これを50℃にて3.5時間攪拌し、水100mlを注加し、塩化メチレンにて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶媒を留去する。残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、シクロヘキサン-ベンゼン脱溶(2:1容混比)より再結晶し、融点164.5~165.5℃の結晶として1-

#### 特開昭51-63170(7)

ム酸を水洗し、芒硝で乾燥し、溶媒を留去する。残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーに付して精製し、融点150.5~151.5℃の結晶として1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.473gを得る。収率56%。

#### 実施例157

3-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾールを使用し、実施例156と同様に反応を行い、融点90.0~91.0℃の結晶として1-3-トリメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

#### 実施例158

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素1.97gをピリジン30mlに溶解し、-30~-40℃に冷却下塩化ブチルスルフェニル1.35gを加える。混合物を-30~-40℃で6時間、さらに室温下一夜放置する。反応液を常法により処理し、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-

メチル-3-(4-プロモ-5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

#### 実施例161

N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステル2.37gにジメチルアミン2.0mlを加え、封管100℃にて2.4時間加熱する。反応液よりジメチルアミンを留去し、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.53gを得る。収率92.6%。

#### 実施例162

N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステルを使用し、実施例161と同様に反応を行い、1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。収率62.5%。

#### 実施例163

3-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール1.54gをトルエン50mlに溶解し、室温





特開 昭51-63170 (B)

下酸化水素ガスを30分間導入し、1時間そのま  
まかき混ぜたのち、減圧留去して過剰の塩化水素  
ガスを除く。トルエン30mlを追加し、50℃  
クロにて35時間ホスゲンガスを導入する。混  
合液を室温下に一夜放置し、浴温40～45℃に  
てトルエンを留去する。残渣にピリジン20mlと  
ジエチルアミン1gを加え、50℃にて6時間か  
き混ぜる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残  
液に水20mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロ  
ロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧濃  
縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラ  
フィーに付して沸点90℃～110℃の結晶として  
1,1-ジトリメチル-3-（3-メチル-3-  
-イソオキサゾリル）尿素を得る。

特許出願人 堀野薬製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光陽



# 6. 前記以外の発明者

クワン ケン  
滋賀県草津市草津2の4の41  
ムサシギ 七 郎  
行 永 寿 二 郎  
トヨウケン ケンノヘムウオオヤシヨウカワ  
大阪府豊能郡東能勢村大字吉川15の542  
イシ ブカ イチ 郎  
石 塚 一 郎  
イケン ハタマ  
大阪府旭市畑町619の6  
スギ タ シン オ  
杉 田 実 男